

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

102(a)

DERWENT-ACC-NO: 2000-319216

DERWENT-WEEK: 200028

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Treating withdrawal symptoms after addiction to alcohol or drugs,
especially benzodiazepines, using kava extract

INVENTOR: CHATTERJEE, S S; MENG, G

PATENT-ASSIGNEE: SCHWABE GMBH & CO WILLMAR[SCHWN]

PRIORITY-DATA: 1998DE-1047134 (October 13, 1998)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 19847134 A1	April 20, 2000	N/A	004	A61K 035/78

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 19847134A1	N/A	1998DE-1047134	October 13, 1998

INT-CL (IPC): A61K035/78

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 19847134A

BASIC-ABSTRACT: NOVELTY - The use of extract of kava (Piper methysticum Forst.)
or its contents for the treatment or prophylaxis of withdrawal symptoms in
addiction disease is new.

ACTIVITY - Antiaddictive.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - Especially for treating or preventing withdrawal symptoms in addiction
with drugs, alcohol or medicaments, specifically benzodiazepines (all claimed).
Since the kava (rhizome) extracts are already known to have anxiolytic
activity, administration to patients previously treated with benzodiazepine
anxiolytic agents can be used to continue anxiolytic therapy as well as combat
withdrawal symptoms.

Tests were carried out using capsules containing 50 mg of a kava extract
designated 'WS 1490', obtained as described in EP505519-B1. One or two
capsules were administered per day for 36 days to patients previously treated
for anxiety states for at least 14 days with benzodiazepines selected from
lorazepam, bromazepam, alprazolam or oxazepam. 60% of the patients showed of
50% improvement in the Hamilton anxiety point score (whereas 79% in a placebo
group showed no improvement); and only 40% of the patients showed withdrawal
symptoms (compared with 53% in the placebo group).

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/1

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A08C2; B04-A10F; B14-M01A; B14-M01C;

File Copy

TIX:

Treating withdrawal symptoms after addiction to alcohol or drugs, especially benzodiazepines, using kava extract

ABTX:

NOVELTY - The use of extract of kava (*Piper methysticum* Forst.) or its contents for the treatment or prophylaxis of withdrawal symptoms in addiction disease is new.

ABTX:

USE - Especially for treating or preventing withdrawal symptoms in addiction with drugs, alcohol or medicaments, specifically benzodiazepines (all claimed). Since the kava (rhizome) extracts are already known to have anxiolytic activity, administration to patients previously treated with benzodiazepine anxiolytic agents can be used to continue anxiolytic therapy as well as combat withdrawal symptoms.

ABTX:

Tests were carried out using capsules containing 50 mg of a kava extract designated 'WS 1490', obtained as described in EP505519-B1. One or two capsules were administered per day for 36 days to patients previously treated for anxiety states for at least 14 days with benzodiazepines selected from lorazepam, bromazepam, alprazolam or oxazepam. 60% of the patients showed of 50% improvement in the Hamilton anxiety point score (whereas 79% in a placebo group showed no improvement); and only 40% of the patients showed withdrawal symptoms (compared with 53% in the placebo group).



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Off nl gungsschrift**
⑩ **DE 198 47 134 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen: 198 47 134.3
②② Anmeldetag: 13. 10. 1998
④③ Offenlegungstag: 20. 4. 2000

DE 198 47 134 A 1

⑦① Anmelder:
Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., 76227
Karlsruhe, DE

⑦④ Vertreter:
Prinz und Kollegen, 81241 München

⑦② Erfinder:
Chatterjee, Shyam Sunder, Dr., 76139 Karlsruhe,
DE; Meng, Günter, Dr., 68159 Mannheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verwendung eines Kava-Extraktes und seiner Inhaltsstoffe

⑤⑦ Es wird eine weitere medizinische Indikation für Kava-Extrakt und seine Inhaltsstoffe vorgeschlagen, nämlich die Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugerscheinungen von Suchtkranken, insbesondere solchen, die von Drogen, Alkohol, Medikamenten und Arzneistoffen wie Benzodiazepinen abhängig sind.

DE 198 47 134 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die therapeutische Verwendung eines Kava-Extrakts und seiner Inhaltsstoffe.

In Polynesien, der Heimat des Kava-Strauches (*Piper methysticum* Forst., Rauschpfeffer, Familie Piperaceae), verwenden die Eingeborenen seit jeher einen wäßrigen Auszug (Kalmazerat) der Droge zu rituellen und therapeutischen Zwecken. Der aus dem Rhizom des Kava-Strauches gewonnene Extrakt wird "Kava-Kava" genannt. Ein Verfahren zur Herstellung eines Trockenextrakts mit einem Gesamtgehalt an Kava-Lactonen von mindestens 50 Gew.-% und einem Flavokawingehalt von höchstens 0,3 Gew.-% ist aus EP-B1-0 505 519 bekannt.

Kava-Extrakt befindet sich im Handel und wird als Phyto-
tranquilizer zur Entspannung bei Nervosität und Überreizung und als Mittel zur Schlafinduktion verwendet. Darüber hinaus wird in der Literatur über antikonvulsive, antiepileptische und spasmolytische Wirkungen des Kava-Extrakts und seiner Inhaltsstoffe berichtet (vgl. W. Kretschmer, Münchener Medizinische Wochenschrift Nr. 4/1970, Seiten 154-158; R. Hänsel et al. Deutsche Apotheker Zeitung 125, Nr. 41, Seiten 2056-2058 (1985); H. Krach, Zeitschrift für Allgemeinmedizin 62, S. 1029-1031 (1986)).

Soweit bisher bekannt, beruht die pharmakologische Wirksamkeit des Kava-Extrakts auf dem Vorkommen mehrerer 6-substituierter 4-Methoxyppyrone, nämlich den Kava-Lactonen, Kavain, Dihydrokavain, Methysticin, Dihydromethysticin, Yangonin und Desmethoxyyangonin.

Das Razemat von synthetisiertem Kavain ist in Form von Kapseln mit 200 mg des Wirkstoffs im Handel und wird als Psychopharmakon verwendet. Aus DE-A-1-40 28 945 ist bekannt, daß Kava-Extrakt und seine Inhaltsstoffe neuroprotektiv wirksam sind und daher insbesondere bei der Behandlung oder Prophylaxe von Hirnleistungsstörungen und Schlaganfällen verwendet werden können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine weitere medizinische Indikation des Kava-Extrakts und seiner Inhaltsstoffe aufzufinden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Angabe der Verwendung des Extrakts oder seiner Inhaltsstoffe als Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugserscheinungen bei Suchtkranken, insbesondere solchen, die von Drogen, Alkohol, Medikamenten und Arzneistoffen wie Benzodiazepinen abhängig sind.

Es ist bekannt, daß Kava-Extrakt und seine Inhaltsstoffe ein Wirkungsprofil besitzen, das typischen Anxiolytica ähnlich ist, dabei jedoch keine sedative Wirkungskomponente besitzen. Darüber hinaus wurde überraschenderweise festgestellt, daß das Auftreten und Erleben von Entzugserscheinungen günstig beeinflusst wird.

Für neue Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugserscheinungen von Suchtkranken besteht weltweit ein erhebliches Bedürfnis. Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung eines Kava-Extrakts oder seiner Inhaltsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugserscheinungen von Suchtkranken, insbesondere solchen, die von Drogen, Alkohol, Medikamenten und Arzneistoffen wie Benzodiazepinen abhängig sind. Diese Arzneimittel können in Form von Injektionslösungen, Infusionslösungen, Tabletten, Kapseln oder Tropfen, ggf. zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Excipiens, hergestellt und verabreicht werden.

Die klinisch-pharmakologischen Untersuchungen wurden mit einem gemäß EP-B1-0 505 519 hergestellten Trockenextrakt mit der internen Bezeichnung "WS 1490" durchgeführt, wobei Kapseln mit je 50 mg Wirkstoff und zum Vergleich Kapseln mit je 50 mg Placebo verwendet wurden.

Die Suchtpatienten litten an Angstzuständen nichtpsychotischen Ursprungs nach vorausgehender mindestens 14-tägiger Behandlung mit einem Benzodiazepinpräparat, das aus der Gruppe Lorazepam, Bromazepam, Alprazolam, Oxazepam ausgewählt wurde. Da bekanntermaßen mit dem Absetzen einer Benzodiazepin-Behandlung Entzugserscheinungen verbunden sein können, wurde besonders auch darauf geachtet, ob neben der gewünschten angstlindernden Wirkung von Kava-Extrakt auch eine günstige Beeinflussung dieser Entzugserscheinungen zu beobachten war. Im Doppel-Blindversuch wurden 2 Patientengruppen zu je 20 Personen parallel getestet, wobei 36 Tage lang steigende Dosen in folgender Verteilung von Wirkstoff- und Placebokapseln verabreicht wurden:

Tag 1	0-1-0
Tag 2	1-0-1
Tag 3-5	1-1-1
Tag 6	1-2-1
Tag 7	2-1-2
Tag 8-36	2-2-2

Die Testergebnisse sind in Fig. 1 in Form der Hamilton-Anxiety-Punktzahlen ("HAMA-score") wiedergegeben, und zwar jeweils am Tag 8, 15, 22, 29 und 36, wobei die graphische Darstellung des Wirkstoff-Wertes mit dunklen Flächen, diejenige des Placebo-Wertes mit hellen Flächen erscheint. Während die Placebo-Werte über die gesamte Zeit nahezu unverändert um die Basislinie ± 0 schwanken, verändern sich die Wirkstoff-Werte signifikant von etwa -1 bis etwa -7,5.

Während 60% der mit dem erfindungsgemäßen Kava-Extrakt behandelten Patienten nach 36 Tagen der Behandlung eine Verringerung der HAMA-Punktzahl von mindestens 50%, bezogen auf den Wert zu Behandlungsbeginn (Tag -1), erfuhren, zeigten 79% der mit Placebo behandelten Gruppe keine Antwort und damit keine Verringerung der HAMA-Punktzahl.

Das Signifikanzniveau lag dabei bei $p < 0,013$.

Nur bei 40% der mit dem Kava-Extrakt behandelten Patienten traten Entzugssymptome auf, gegenüber 53% der Patienten der Vergleichsgruppe. Trotz klinischer Entzugssymptomatik waren die Hälfte der betroffenen, mit Kava-Extrakt behandelten Patienten Therapieresponder (Reduktion HAMA-Score $\geq 50\%$), erlebten die Symptomatik also weniger gravierend, was bei keinem der entsprechenden Patienten der Vergleichsgruppe der Fall war.

Insgesamt zeigten die Tests, daß Kava-Extrakt und seine Inhaltsstoffe nicht nur Angstsymptome in statistisch signifikantem und klinisch relevantem Ausmaß vermindern, sondern zusätzlich die Anzahl der von Entzugssymptomen betroffenen Patienten vermindern. Außerdem wurde gefunden, daß die daraus hergestellten Arzneimittel sicher und gut verträglich sind, daß die Anzahl der Benzodiazepin-Entzugssymptome bei Verabreichung der erfindungsgemäßen Mittel reduziert wird und daß Kava-Extrakt und seine Inhaltsstoffe eine nützliche Behandlungsalternative zu Benzodiazepinen ohne jedes Abhängigkeitsrisiko darstellen.

Entzugssymptome Patentansprüche

1. Verwendung eines Kava-Extrakts oder seiner Inhaltsstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugserscheinungen bei Suchtkranken.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugserscheinungen bei Suchtkranken, die von Drogen, Alkohol, Medikamenten und

Arzneistoffen abhängig sind.

3. Verwendung nach Anspruch 2 zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugsserscheinungen bei Suchtkranken, die von Benzodiazepinen abhängig sind.

4. Verwendung eines Kava-Extrakts oder seiner Inhaltsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Entzugsserscheinungen bei Suchtkranken, insbesondere solchen, die von Drogen, Alkohol, Medikamenten und Arzneistoffen wie Benzodiazepinen abhängig sind.

5. Verwendung nach Anspruch 4 zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Injektionslösungen, Infusionslösungen, Tabletten, Kapseln oder Tropfen, ggf. zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Exci-
piens.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

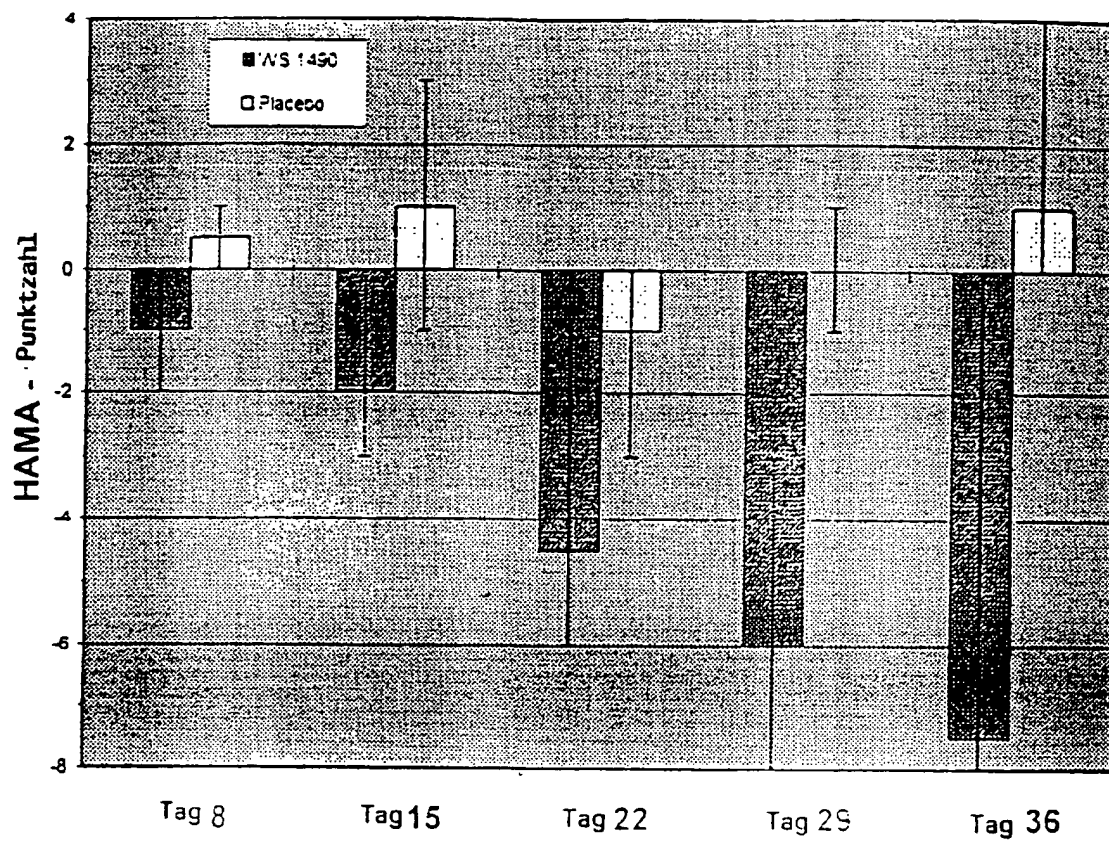
45

50

55

60

65



Mittellinie mit 95% Zuverlässigkeitsintervall; $x: < 0,05$

Fig. 1